FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1928-1929

THÈSE

N° 27

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 27 Avril 1929, à 17 heures 30

PAR

DEBAILLON (Paul-François-Eugène)

Né le 3 juin 1903, à Boulogne-sur-Mer

Contribution à l'étude de la Sérothérapie antidiphtérique

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

Président de la Thèse : M. MINET

Suffragants MM. PIERRET
DUHOT
Ed. DOUMER

— 1929 —
IMP. A. DURANT
204, Rue Solférino, 204
LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1928-1929

THÈSE

N° 27

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 27 Avril 1929, à 17 heures 30

PAR

DEBAILLON (Paul-François-Eugène)

Né le 3 juin 1903, à Boulogne-sur-Mer

Contribution à l'étude de la Sérothérapie antidiphtérique

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

Président de la Thèse : M. MINET

Suffragants MM. PIERRET
DUHOT
Ed. DOUMER

— 1929 —
IMP. A. DURANT
204, Rue Solférino, 204
LILLE

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. Dubois (I. ⁂). — Assesseur : M. Gérard E. (✲, I. ⁂)

Clinique médicale	MM. Carrière (O. ✲, I. ⁂),	professeur
	Combemale (O. ✲, I. ⁂, M),	id.
Clinique chirurgicale	Gaudier (✲, ❀, I. ⁂),	id.
	Lambret (C. ✲, I. ⁂),	id.
Clinique des mal. cutanées et syphilit.	Charmeil (✲, I. ⁂),	id.
Clinique obstétricale	Bué (✲, I. ⁂),	id.
Pathologie interne et expérimentale et clinique des maladies de l'appareil digestif	Surmont (✲, I. ⁂, ✠),	id.
Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires	Potel (✲, ❀, I. ⁂),	id.
Anatomie pathol. et Pathol. générale.	Curtis (✲, I. ⁂),	id.
Physiologie	Dubois (I. ⁂),	id.
Anatomie	G. Gérard (I. ⁂, ✠)	id.
Histologie	Debeyre (O. ✲, ❀, I. ⁂, ✠),	id.
Chimie minérale et Toxicologie	Vallée (✲, I. ⁂),	id.
Chimie organique	Polonowski (A. ⁂, ❀),	id.
Matière médicale et Botanique	Fockeu (✲, I. ⁂, ❀, ✠),	id.
Pharmacie et Pharmacologie	Gérard (Ernest) (✲, I. ⁂),	id.
Zoologie médicale et pharmaceutiq.	Desoil (✲, I. ⁂),	id.
Accouchements et Hygiène de la première enfance	Paucot (A. ⁂),	id.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Le Fort (O. ✲, ❀, A. ⁂, O. ✠),	id.
Clinique psychiâtrique	Raviart (✲, I. ⁂),	id.
Clinique médicale infantile	Minet (I. ⁂),	id.
Thérapeutique	Ingelrans (I. ⁂),	id.
Médecine opératoire	Vanverts (✲, I. ⁂),	id.
Hygiène et Bactériologie	Pierret (I. ⁂),	id.
Médecine légale	Leclerq (✲, ❀, I. ⁂),	id.

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. Bédart (O. ✲, I. ⁂, ✠) ; Morvillez (A. ⁂)

COURS COMPLEMENTAIRES

Clinique ophthalmologique	MM. Gérard (G.) (I. ⁂, ✠)	professeur
Clinique des maladies du syst. nerv.	Ingelrans (I. ⁂),	id.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Debeyre (O. ✲, ❀, I. ⁂, ✠),	id
Crénothérapie et Climatothérapie	Duhot (I. ⁂)	id.
Chimie analytique	Polonowski (❀, A. ⁂),	id.
Physique pharmaceutique	Sonneville (I. ⁂),	id.
Parasitologie	Lavier (❀)	id.
Déontologie	Bertin (✲, I. ⁂),	id.
Physique médicale	Fabre (✲, I. ⁂),	id.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Doyens honoraires : MM. de Lapersonne (O. ✲, I. ⁂), Combemale (O. ✲, I. ⁂, ff.)
Professeurs honoraires : MM. Moniez (O. ✲, I. ⁂), Calmette (C. ✲), Lescœur (I. ⁂), Baudry (✲, I. ⁂, ✠), Dubar (O. ✲, I. ⁂), Verdun (✠ I.), Debierre, Doumer, Curtis, Lemoine.

Agrégés en exercice

MM. Dhuot (A. ⁂), Gérard M. (❀, ✲, A. ⁂), Combemale P., E. Doumer (❀), Cordier, P. Delannoy, Paquet (❀, A. ⁂), Bertin (✲), Legrand (❀, ✠), Swynghedauw (A. ⁂, ❀), Lavier (❀).

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FEMME

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MINET

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il veut bien nous faire en acceptant la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRET

PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE ET D'HYGIÈNE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUHOT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. DOUMER

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE LILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE MARC'HADOUR

Aide de Clinique Médicale Infantile a la Faculté de Lille

A MES AMIS

MONSIEUR LE DOCTEUR H. LEROY

MONSIEUR LE DOCTEUR R. DEVULDER

Introduction

Depuis la découverte du sérum anti-diphtérique jusqu'à ces dernières années, on pratiquait des injections de sérum par petites doses, lesquelles guérissaient généralement les sujets atteints de diphtérie.

Depuis quelque temps la diphtérie semble se présenter sous des formes plus graves et, à l'heure actuelle on n'obtient aucun résultat en injectant les doses minimes employées autrefois.

De la meilleure foi du monde un grand nombre de médecins emploient encore aujourd'hui trop parcimonieusement le sérum et déclarent obtenir des cures radicales.

Il est évident que pour des angines diphtériques à forme bénigne, les petites doses peuvent suffire et amener la guérison du sujet. Mais dans les cas plus graves, actuellement plus fréquents, ces faibles injections se montrent parfaitement insuffisantes à faire tomber les fausses membranes et à neutraliser la toxine qui se fixe alors sur l'organisme amenant le collapsus, ou, ultérieurement les paralysies diverses.

A l'instar de certains praticiens qui préconisent de frapper « vite, fort et longtemps », nous avons été amenés à augmenter progressivement les doses de sérum

et jusqu'ici cette méthode nous a donné d'excellents résultats.

Ce traitement est encore actuellement très contesté. Il y a le plus grand intérêt à discuter ou confirmer la valeur des doses massives.

Nous désirons montrer pourquoi aujourd'hui avec l'appui des succès obtenus, il existe un réel avantage à combattre les manifestations diphtériques en ayant recours à des injections de sérum, dont les doses auraient paru autrefois invraisemblables.

La Diphtérie est-elle plus grave que jadis ?

Tout le monde, aujourd'hui, est à peu près d'accord pour admettre que les différentes formes sous lesquelles les maladies se présentent, peuvent subir au cours du temps des modifications rapides, et que les traitements habituels deviennent moins efficaces voire même inopérants.

C'est peut-être le cas actuel en ce qui concerne la diphtérie.

En effet si nous jetons un coup d'œil sur les nombreuses épidémies de diphtérie qui se développèrent sur le continent depuis le XV[e] siècle, nous voyons qu'en 1617 il y eut une épidémie terrible à Naples qui occasionna de nombreux décès.. Sgambati l'étudia attentivement.

Moins loin de nous en 1749 il se déclara à Paris une épidémie à forme gangréneuse.

Vers 1750 elle s'abat sur le comté de Cornouailles sous forme de maladie strangulatoire.

Puis en 1765, dans son livre publié à Edimbourg, Home lui donne le nom de « croup ».

Le neveu de Napoléon, en 1807, atteint de ce croup, en mourut; l'empereur ouvrit alors un concours. Inquiet des ravages causés par cette maladie, il offrit un prix

de douze mille francs au médecin qui découvrirait un traitement préventif et efficace de cette épidémie. Il y eut quatre-vingt-trois réponses, mais aucune n'apporta une lumière nouvelle. Elles préconisaient une méthode basée soit sur des visécatoires, soit sur des saignées, soit sur des purgatifs ; toutes furent inefficaces.

Quelques temps plus tard Bretonneau devait enrichir la science par sa découverte.

L'épidémie qui éclata à Tours en 1818, lui permit de recueillir des observations on ne peut plus précieuses. Il les communiqua à ses élèves et particulièrement à Trousseau qui plus tard donna une description précise de la diphtérie.

Mais ces deux grands maîtres n'avaient pu trouver le germe de la maladie. Ils en étaient réduits à avoir recours à des produits irritants dont l'inefficacité égalait la nocivité.

En 1884, Löffler trouve le bacille diphtérique.

Roux et Yersin, en 1888, découvrent la toxine. Puis en 1894, Roux aidé de Martin et Chaillou obtient un sérum antitoxique.

Et maintenant que ferions-nous avec les doses qu'ils employèrent alors, car, il n'y a aucun doute que la diphtérie de nos jours n'est plus la même que celle qui était connue il y a une vingtaine d'années.

A cette époque de nombreuses cures radicales étaient obtenues avec le sérum de Roux, les quelques rares cas de diphtérie maligne se rencontraient seulement dans les hôpitaux et la mortalité qui était considérable auparavant ne dépassait plus dans son ensemble la faible proportion de 5 pour 100. Pourtant, même dans les diphtéries graves, les plus fortes doses de sérum ne

dépassaient pas 20 $^{c}/_{m3}$, tout au plus refaisait-on une ou deux injections.

Mais depuis deux ou trois ans les injections de ces quantités minimes de sérum faites aux sujets atteints se montrent inefficaces.

Il est donc permis de penser que la diphtérie est de nouveau entrée dans une période de transformation se manifestant par une recrudescence de malignité, et nous verrons plus loin combien les cas étudiés révêtent une plus grande gravité ; témoins les quelques observations que nous avons recueillies.

C'est en constatant le peu d'efficacité que ces doses minimes de sérum produisaient sur les sujets atteints de diphtérie, que nous avons été amenés à modifier peu à peu le traitement, pour arriver à celui qui est appliqué maintenant avec succès, dans le service du pavillon des diphtériques à l'hôpital Saint-Sauveur de la ville de Lille.

Les Sérums

Avant les travaux de Ramon, l'immunité était obtenue sur les chevaux producteurs de sérum par trois procédés :

Le premier consistait dans l'injection de doses infimes de toxine pure. On commençait par donner des fractions de la dose mortelle, puis on augmentait peu à peu.

La deuxième méthode utilisée par Roux, consistait à ajouter, à une toxine très active, un tiers de son volume de Liqueur de Gram, pour atténuer l'activité de la toxine. Ce mélange servait aux premières inoculations. Plus tard on injectait la toxine pure.

La troisième, méthode de Park, consiste dans l'injection du mélange toxine-antitoxine. On diminue peu à peu la quantité d'antitoxine pour arriver à l'injection de toxine pure en quantité croissante.

Les injections de toxine pure étaient renouvelées plusieurs fois pour obtenir une hyper-immunisation de l'animal producteur.

Mais ceci demandait un grand nombre d'injections (20 à 30), un temps assez long (2 à 3 mois), réduit cependant dans la méthode de Park à cinquante-cinq jours, et une quantité parfois considérable de toxine diphtérique, parfois deux à trois litres et davantage. La toxine,

de plus, n'était pas sans inconvénient pour le cheval qui ne résistait pas toujours bien à sa nocivité.

Les chevaux étaient saignés environ vingt jours après la dernière injection et on recueillait un sérum qu'on mettait soigneusement à l'épreuve.

La préparation actuelle est un peu différente.

Les toxines utilisées proviennent de souches microbiennes diverses, conservées à l'Institut Pasteur, et de microbes du moment recueillis dans les hôpitaux de Paris. Le sérum est donc un mélange d'échantillons à pouvoir antitoxique et antimicrobien différents.

En outre on prépare les chevaux, non plus à la toxine pure, mais à l'anatoxine de Ramon, toxine rendue atoxique par formolisation et chauffage, conservant cependant ses propriétés antigéniques. Ce procédé présentait déjà de nombreux avantages, une durée moindre pour l'obtention du sérum, quatre à cinq semaines suffisaient, une moins grande quantité de produit, 1.200 à 1.300 centimètres cubes, enfin une meilleure résistance des chevaux, moins débilités que par la toxine pure.

Ramon a encore perfectionné la technique précédente. Ayant remarqué que la teneur en antitoxine était beaucoup plus considérable chez les chevaux présentant un foyer local d'inflammation, il pensa qu'il pouvait y avoir une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes et eut l'idée de provoquer cet état d'hyperproduction chez l'animal en lui incorporant une matière inerte.

Après bien des expériences et des tatonnements il injecta sous la peau du cheval de l'anatoxine diphtérique mélangée à de la poudre de tapioca pulvérisée et stérilisée soigneusement. Il obtint ainsi une réaction inflammatoire avec œdème de la région et présence de

leucocytes. Il parvint à recueillir ainsi un sérum dont la teneur en antitoxine était plus que doublée.

Ce sérum est le sérum actuel, titrant 2.500 unités pour un flacon de 10 centimètres cubes, soit 250 unités par centimètre cube et ayant un pouvoir antimicrobien au cent millième.

Depuis quelques années, l'Institut Pasteur en délivre un autre, le sérum purifié, dont le pouvoir antitoxique est beaucoup plus élevé et dont la teneur en albumine est de trois à cinq fois moindre que dans le sérum ordinaire.

Depuis longtemps les Allemands et les Anglo-Saxons prétendaient que la valeur thérapeutique d'un sérum correspondait à sa teneur en unités antitoxiques, et le conseil d'Hygiène de la Société des Nations, à leur suite et malgré L. Martin les suivit dans cette voie. C'est ainsi que l'on fut amené à préparer un sérum concentré. Mais il fallait auparavant éliminer une partie des albumines qui, sans cela auraient été, elles aussi, concentrées. Il y avait donc intérêt à diminuer la quantité des protéïnes tant pour prévenir les accidents sériques, que pour rendre la sérothérapie plus commode.

Pour atteindre ce but, on peut employer une des nombreuses méthodes de précipitation fractionnée des protéïnes par certains sels, sulfate d'ammoniaque (Pick, Gibson et Bauzhaft), le sulfate de soude (Brunner et Pinkus), le sulfate de magnésie (Atkinson et Brodie), etc...

Ces sels précipitent l'englobuline, partie la moins soluble de la séro-globuline. Le précipité qui ne contient qu'une faible partie de l'antitoxine, est éliminé par une filtration. On renouvelle la même opération avec le filtrat, en mettant une plus grande quantité de sel pour

obtenir un précipité de pseudo-globuline; ce dernier est remis en solution et débarrassé de son excès de sel, par dyalise par exemple. On obtient ainsi un précipité de pseudo-globuline privée de sérine et d'englobuline et contenant presque toute l'antitoxine qui existait primitivement dans le sérum.

Cependant ces méthodes, de même que l'osmose électrique, l'ultrafiltration, l'épuration par dissication et coagulation, ne permettent pas d'obtenir l'anatoxine à l'état de pureté.

Aussi Ramon s'est-il attaché à agir, non seulement sur la quantité des protéïnes, mais sur la qualité de la pseudo-globuline sur laquelle est fixée l'antitoxine à « faire effacer ainsi en elle son cachet d'espèce, sa marque d'origine ».

En soumettant la pseudo-globuline au cours de son extraction et après son isolement à l'action de certains agents physiques et chimiques, Ramon a obtenu ce que l'on désigne sous le nom de sérum désalbuminé ou purifié.

Pratiquement, ce que l'on prépare d'abord, ce sont des produits très chargés en antitoxine spécifique, de véritables solutions mères, que l'on dilue ensuite plus ou moins. L'Institut Pasteur le délivre en ampoules de 3 à 5 centimètres cubes contenant 1.000 unités antitoxiques, à utiliser à titre préventif pour conférer une immunité passive d'urgence, et en ampoules de 10 $^{c/m3}$ contenant 5.000 unités, à utiliser à titre curatif ayant donc une valeur antitoxique double de celle du sérum ordinaire.

Besredka a préparé un autre sérum épuré. Le sérum est desséché, puis dilué dans la proportion de 1 pour 2, enfin chauffé pendant une demi-heure. Sa toxité serait

cinq fois inférieure à celle du sérum initial. Mais il semble que sa valeur thérapeutique soit également diminuée.

Enfin, dans la région du Nord, près de la frontière, certains médecins utilisent le sérum de l'Institut Pasteur de Bruxelles. Désireux de connaître son mode de préparation, nous nous sommes adressés à M. le Professeur Bordet, qui a bien voulu donner à M. le Professeur Minet les explications ci-dessous sur la méthode de préparation de ce sérum. Nous l'en remercions bien vivement.

« 1° Tout d'abord nous soumettons les chevaux à une immunisation très rapide, à la façon de Sordelli, mais en intensifiant encore la technique préconisée par cet auteur, c'est-à-dire que nous poussons l'immunisation plus loin, les animaux recevant finalement 300 à 500 $^{c}/_{m^3}$ de toxine. On les injecte tous les jours, sauf le dimanche. On obtient ainsi un sérum extrêmement actif en 4 ou 5 semaines. Depuis longtemps, le titre de notre sérum mentionné sur l'étiquette est de 500 unités ; mais en réalité la teneur en antitoxine est plus élevée, nous atteignons couramment 600 ou 700 unités. Nous n'obtenions jamais un tel résultat autrefois ; lorsque nous n'injections que tous les deux ou trois jours, l'immunisation durant ainsi près de trois mois. Lorsqu'on immunise rapidement, l'animal reçoit beaucoup de toxine avant d'avoir eu le temps d'élaborer de grandes quantités d'antitoxines, de sorte qu'il ressent plus vivement les effets du poison et est plus énergiquement sollicité à élaborer l'anticorps.

2° Pour obtenir la toxine nous stérilisons la culture par le toluol et filtrons simplement sur papier, lequel laisse passer des débris microbiens. Il est à présumer

que dans ces conditions le sérum contient, outre l'antitoxine des anticorps antimicrobien. Nous ajoutons d'ailleurs au filtrat un peu de corps microbiens.

3° Des essais comparatifs nous ont convaincus que l'injection d'anatoxine ne donne pas un sérum aussi actif que l'injection de toxine intacte. Nous injectons donc toujours de la toxine très active.

4° Nous ne conservons pas longtemps les chevaux. Après trois saignées partielles ou même moins, nous les saignons à blanc. Chez les chevaux qu'on garde longtemps, on ne parvient plus à remonter suffisamment la teneur du sérum en antitoxine, à l'élever par exemple à 500 ou 600 unités, ni même en général à 400.

5° Nous titrons par le procédé de la floculation, mais en contrôlant régulièrement ce procédé par l'ancienne méthode des injections au cobaye avec intervention du sérum étalon dont la garde est confiée aux Instituts américains. Les deux méthodes concordent d'ailleurs fort bien.

Telles sont les caractéristiques principales de notre façon de procéder. »

Traitement

Il y a plus de quatre ans, on faisait encore, dans le service de l'hôpital Saint-Sauveur à Lille, des doses de sérum antidiphtérique de 20 à 40 centimètres cubes. Celles-ci donnaient d'excellents résultats et les sujets atteints de diphtérie sortaient guéris la plupart du temps.

Mais, depuis deux ans, ces quantités de sérum se sont montrées complètement inopérantes, des complications survenaient. Deux observations que nous rapportons plus loin le prouvent clairement.

C'est en constatant cela que progressivement M. le Professeur Minet augmenta les doses pour arriver à celles qui sont actuellement données.

On débuta par 50 $^{c}/_{m^3}$ puis 100 $^{c}/_{m^3}$ et actuellement on injecte à tous les enfants atteints, de 100 à 150 $^{c}/_{m^3}$ de sérum.

On introduit plus de la moitié de cette dose, par la voie intra-musculaire, de préférence dans la fesse, au tiers postéro-supérieur, au dessus de la ligne reliant l'épine iliaque postéro-supérieure au sommet du grand trocanter ; le reste est injecté sous la peau. Ce procédé présente l'avantage que le sérum est plus vite absorbé. Quelques heures après, l'antitoxine se trouve déjà dans

le sang et le sérum agit plus vite ainsi que lorsqu'il est introduit par la voie sous-cutanée, puisque, par cette voie le maximum du pouvoir antitoxique du sérum n'est obtenu que deux ou trois jours après.

Ces deux modes d'injections ne font donc que s'associer pour renforcer leur action curative.

D'autres voies d'introduction du sérum sont encore préconisées, mais, ne sont guère utilisées, car elles présentent toutes de sérieux inconvénients.

La voie intra-veineuse fut très recommandée ces dernières années par Messieurs Mouriquaud, Colrat et Morenas ; le docteur Banks de Leicester la prône aussi, mais conseille de pratiquer ces injections très lentement, en vingt minutes au minimum.

Ce mode d'injection est plus rapide encore, que par la voie intra-musculaire, mais l'absorption est immédiate et, l'action antitoxique disparaît rapidement du sérum sanguin ; au bout de vingt-quatre heures, elle a diminué des deux tiers.

L'injection intra-veineuse est presque impossible chez l'enfant où on se heurte à la nervosité et à l'indocilité, de plus ses veines sont très difficiles à utiliser.

Chez l'adulte, il vaut mieux ne pas s'y risquer car on ne sait jamais si le sujet n'a pas reçu d'autres sérums précédemment, l'hémostyl par exemple. Plus que toute autre voie, l'intra-veineuse peut occasionner des accidents graves lors d'une réinjection.

La voie intra-rachidienne, qui était recommandée par F. Ramond et De la Grandière en 1915, n'est pas entrée dans la pratique. Séduisante à certains égards, elle ne s'est pas révélée très avantageuse à l'usage, elle est trop délicate d'application.

Restent les voies buccales et rectales, mais, de longue

date il est établi que la toxine et l'antitoxine sont inefficaces, introduites par voie digestive.

A l'hôpital Saint-Sauveur, le traitement utilisé est le suivant : le premier jour on pratique une injection de 100 c/m³, dose qui est portée à 150 c/m³ dans les cas graves ou tardivement présentés. Les jours suivants on répète cette dose ou une dose inférieure jusqu'à la chute des fausses membranes. On arrive ainsi à une dose totale oscillant suivant les cas, entre 300 et 700 ou 800 c/m³.

Quel intérêt y a-t-il à appliquer cette méthode ?

Parce que, selon la règle formulée par le Professeur Lereboulet, il faut frapper vite, fort et longtemps.

Agir vite d'abord parce que, comme le dit si justement M. L. Martin, l'intoxication diphtérique doit être considérée comme un véritable empoisonnement et par suite traitée comme telle.

L'expérience prouve que le sérum antitoxique exerce une action d'autant plus certaine que l'injection en a été faite plus rapidement. En effet, il parvient ainsi à atteindre la toxine diphétrique, répandue dans l'organisme, avant qu'elle ne se soit fixée sur les parenchymes, vu que la toxine une fois fixée acquiert une résistance beaucoup plus grande contre l'action du sérum, il en résulte que le système nerveux, le cœur, les capsules surrénales ou d'autres organes deviennent la proie facile de la toxine diphtérique.

L'utilité d'injecter le sérum le plus vite possible est démontrée indiscutablement par la clinique. De plus l'expérimentation nous prouve que si on injecte à des cobayes une dose mortelle de toxine diphtérique, en leur injectant dans les six heures qui suivent du sérum antidiphtérique, on parvient à les guérir tous. Si on

attend entre la sixième et la huitième heure pour leur faire le sérum, un tiers seulement parvient à guérir, après la huitième heure on n'arrive plus à en sauver un seul.

Il faut frapper fort, car, il est indiscutable que des doses massives de sérum permettent d'amener plus rapidement la guérison sans provoquer pour cela plus de réactions sériques. A vouloir employer des doses inférieures il est à craindre que la diphtérie rétrocède moins vite ; des complications graves sont à craindre, les paralysies peuvent apparaître ; deux des observations le prouvent nettement.

Enfin il faut appliquer longtemps cette méthode car une seule injection, quelque soit sa quantité et son mode d'introduction dans l'organisme, laisse le malade exposé aux accidents secondaires, notamment les paralysies étant donné l'élimination rapide du sérum. Ce procédé permet en outre de faire la dose totale du sérum avant l'apparition des réactions sériques.

En réalite, cette méthode d'injections massives n'est pas neuve. En 1909, L. Martin préconisait l'injection, dans les diphtéries graves, de 40 centimètres cubes chez l'enfant, 60 chez l'adulte.

A Lille, en 1907, Deléarde, en collaboration avec ses élèves J. Minet et Bricourt, et dans la thèse de Grimiaux, recommandait déjà des doses plus élevées. Certains auteurs, Barbier, Molinié, Brückner, Brunon et Fidelin avaient fait remarquer les avantages des doses élevées de sérum, mais seulement dans les cas graves.

Deléarde les recommande dans tous les cas. Dans tous les cas suspects et sans attendre le résultat d'un examen bactériologique, injection minima et en une

seule fois de 50 centimètres cubes, quels que soient l'âge du sujet et la forme de la maladie.

Cette dose était portée à 80 centimètres cubes chaque fois que prédominaient les signes laryngés. Le lendemain on réinjectait 20 centimètres cubes pour arriver rapidement à la dose de 100 centimètres cubes, dose totale moyenne au-dessous de laquelle on devait rarement descendre.

Nous ne sommes pas les seuls à employer les doses massives dans le traitement des manifestations diphtériques.

A Paris, le Professeur Lereboullet va jusqu'à injecter des doses journalières de 200 c/m³ pendant plusieurs jours consécutifs.

En Angleterre, H. S. Banks et George Mac Cracken font 450 à 500 c/m³ pour la durée du traitement.

Le Professeur Bie à Copenhague pousse ces doses jusqu'à 800 c/m³.

En même temps que l'injection de sérum, le Professeur Minet recommande toujours de faire 5 c/m³ de solucamphre et un quart de milligramme d'adrénaline comme toniques cardiaques.

Comme traitement local de l'angine il n'en prescrit aucun, tout au plus pratique-t-on des lavages à l'eau oxygénée quand les fausses membranes prennent une odeur gangréneuse.

Quant au traitement général c'est celui appliqué partout ; le sujet atteint sera isolé, laissé au lit dans une chambre claire et aérée, une température douce y sera maintenue, alimentation liquide jusqu'à la disparition des membranes, puis réalimentation progressive tout en prescrivant la teinture de noix vomique, deux gouttes par année d'âge pour lutter contre l'asthénie.

Si la sérothérapie à doses massives a donné d'excellents résultats dans le traitement des angines diphtériques, cette même sérothérapie a, d'autre part, puissamment aidé à guérir les paralysies diphtériques. Les quatre observations que nous rapportons peuvent en témoigner.

Il est certain qu'il y a plus de paralysies qu'autrefois, et, beaucoup de personnes s'imaginent que le traitement ou le sérum en sont les causes. Or il n'en est rien. Il apparaît en effet que la paralysie survient lorsque l'angineux n'a pas reçu de sérum ou en a reçu une quantité minime.

Aubertin a avancé autrefois que les paralysies graves correspondaient aux diphtéries graves, et cette opinion semble encore vraie dans une large mesure. Les diphtéries graves étaient autrefois complètement inaccessibles à la thérapeutique, ne guérissaient pas ou guérissaient rarement. Le malade mourait à la phase d'angine et ne faisait donc pas de paralysie.

Evidemment, on voit encore des sujets ayant reçu 200 ou 300 $^{c}/_{m^3}$ de sérum, faire des paralysies, mais là aussi, la date de l'introduction thérapeutique a une grosse importance. La toxine diphtérique ne se fixe en effet sur les centres nerveux qu'après quelque temps, pendant lequel elle chemine par voie nerveuse (Babonneix). Ce temps perdu par la toxine ne doit pas l'être par le médecin. Il y a quelques années, on a voulu traiter les angines par une injection unique et massive. L'angine guérissait mais les paralysies se sont montrées alors plus nombreuses et plus graves.

Il faut donc se hâter de neutraliser la toxine, mais il faut aussi continuer le traitement quelques jours, pour empêcher la fixation de cette toxine sur les centres ner-

veux. Les paralysies survenues malgré un traitement intensif, que l'on a utilisées comme argument contre leur traitement par le sérum, sont apparues parce que le malade avait été soigné trop tardivement, alors que la toxine était déjà fixée.

La toxine étant fixée sur les centres, le sérum doit-il encore être utilisé ?

Si l'action préventive du sérum semble actuellement admise par tous, son action curative est plus discutée.

La combinaison système nerveux-toxine est évidemment très stable mais paraît attaquable par l'action massive de l'antitoxine, exactement comme dans le tétanos.

La clinique vient d'ailleurs confirmer cette hypothèse. Les paralysies sont certes, de durée et d'évolution variable, mais on peut affirmer que par la sérothérapie la durée en est écourtée.

Au sérum, continué, ou repris à doses suffisantes, après désensibilisation par la méthode de Besredka si plus de huit ou dix jours se sont écoulés depuis la dernière injection, on ajoute au pavillon de l'Hôpital Saint-Sauveur, la teinture de noix vomique, le camphre s'il se montre utile et le traitement se termine par quelques séances d'électricité galvanique.

Inconvénients des doses massives

Si le traitement des manifestations diphtériques, par l'emploi de doses massives du sérum, nous donne d'excellents résultats, il n'en n'est pas moins vrai qu'on rencontre quelques sérieux inconvénients.

1° C'est d'abord l'élément douloureux.

On comprend facilement que ces injections massives de sérum, surtout par la voie intra-musculaire, ne se font pas sans occasionner l'endolorissement de la région. Cependant, il est bon de noter que, tout au moins chez l'enfant, les cris qu'il pousse sont surtout provoqués par la peur.

2° Le prix relativement élevé des ampoules. Il faut reconnaître que c'est là un sérieux obstacle, car, si nous pouvons nous permettre dans les services hospitaliers d'appliquer ce traitement aux malades, il ne peut en être de même chez la clientèle peu aisée, du fait que leurs humbles ressources ne leur permettent pas une dépense si élevée. Mais, il ne faut pas oublier qu'ils peuvent obtenir le sérum gratuitement dans certains commissariats de police.

3° Il n'est pas toujours facile de se procurer ces nombreuses ampoules de sérum, surtout le dimanche. Il est arrivé à une habitant de La Madeleine-lez-Lille de

n'avoir pu acquérir que trente centimètres cubes dans les deux pharmacies de service.

4° L'hostilité des parents des enfants pour ce procédé.

Le médecin se heurte alors à la volonté du père ou de la mère qui refusent de laisser injecter de si fortes doses de sérum à leur enfant. Ils ont lu, dans les prospectus donnés par l'Institut Pasteur, les quantités de sérum généralement employées, pourquoi veut-on faire autrement à leur enfant ? Ou bien encore, ayant un vague souvenir d'une diphtérie qu'ils eurent dans le temps, ils se rappellent à peu près les doses qu'ils reçurent, et, puisqu'ils furent guéris pourquoi changer?

5° Les accidents sériques que présentent parfois les malades et plus particulièrement les adultes.

Au bout d'une dizaine de jours, alors que l'on croit le sujet guéri, l'on constate une réascension de la température, accompagnée d'éruptions cutanées, algiques ou ganglionnaires. Une des manifestations la plus fréquente est l'urticaire. Il prend souvent naissance au point d'injection et se présente sous forme d'éléments saillants et de coloration rosée ou blanche avec aréole rouge au centre. Le prurit caractérise souvent cette éruption.

L'urticaire reste rarement isolé et on observe généralement d'autres éruptions qui sont des érythèmes à formes diverses : L'érythème maculeux assez étendu, l'érythème morbilliforme que rappelle la rougeole mais suit une évolution bien particulière ; l'érythème marginé aberrant très caractéristique par ses différents aspects ; l'érythème scarlatiniforme assez fréquent et comme son nom l'indique présente des ressemblances avec la scarlatine, et enfin l'érythème purpurique assez rare mais observé dans les angines graves.

Les manifestations algiques se produisent plus souvent chez l'adulte que chez l'enfant. Elles revêtent parfois une grande intensité et le malade se plaint fréquemment de myalgies et de courbatures de la région rachidienne.

S'il est incontestable que ces réactions sériques sont provoquées par le sérum, il est bien moins certain qu'elles soient dues aux grandes quantités injectées. En effet, il est plus logique d'admettre le rôle joué par le facteur terrain dans la production de ces accidents sériques.

C'est un fait remarqué par tous les auteurs que les enfants réagissent moins souvent que les adultes et d'autant moins qu'ils sont plus jeunes (Marfan et Oppert). On a constaté aussi, que certains enfants ou adultes font plus facilement des réactions que d'autres.

Nous sommes donc en droit de penser que ces doses massives de sérum ne sont pas la cause de l'éclosion de ces manifestations sériques.

S'il arrive qu'un enfant en présente à la suite de ces doses massives, il est loin d'être prouvé que ce sujet n'en aurait pas fait s'il n'avait reçu que vingt centimètres cubes de sérum, et, nous pouvons dire que l'individu fera des accidents sériques bénins ou sérieux, proportionnels à l'état de sensibilisation de son terrain.

Choix du sérum

Parmi les sérums existants de nos jours, quel est celui qui à notre préférence et que nous employons pour appliquer notre traitement de la diphtérie ?

C'est récemment, depuis cette recrudescence de la diphtérie, que la différence d'action des sérums est apparue et que s'est posée la question de la valeur thérapeutique d'un sérum.

Nous savons que pour les anglo-saxons le meilleur sérum est celui qui renferme le plus d'unités antitoxiques, mais pour nous français, le meilleur est celui qui guérit le mieux, sans se préoccuper de sa teneur en antitoxine.

Ainsi que MARFAN le disait déjà en 1905, pour déterminer la valeur thérapeutique d'un sérum, la mesure de son pouvoir préventif est plus importante que celle de son pouvoir antitoxique. Quoique cela, est malgré l'opinion contraire de M. L. MARTIN, le Comité d'Hygiène de la Société des Nations, a estimé qu'on devait juger un sérum par sa valeur antitoxique et non par ses résultats.

En passant en revue les différents sérums, nous trouvons d'abord l'ancien sérum qui a compté à son actif de nombreuses guérisons, mais, nous ne pouvons plus avoir recours à lui car on ne peut plus s'en procurer, la préparation en était longue et coûteuse, aussi a-t-on renoncé à le produire.

Par contre le sérum de l'Institut Pasteur préparé à Garches et qui est extrêmement répandu se trouve dans toutes les pharmacies.

C'est sa préparation et son efficacité qui ont guidé notre choix vers lui et en ont fait notre sérum habituel.

L'expérience nous a montré que son action était puissante sur les fausses membranes qui se trouvent éliminées plus rapidement, surtout, lorsqu'il s'agit de diphtérie grave, de même il a presque toujours traité avec succès les cas de paralysies diphtériques.

Certains auteurs lui reprochent de provoquer de nombreuses réactions sériques et préfèrent employer le sérum purifié.

A notre avis, dans le traitement curatif, ce sérum ne présente aucun avantage, car, si en effet, injecté à petites doses il provoque plus rarement des réactions sériques, nous avons expérimenté, qu'employé en doses massives, les accidents sériques se présentent avec la même fréquence. Nous croyons aussi que son action n'est pas aussi active au point de vue curatif, surtout au contact d'une diphtérie grave.

Nous ne sommes pas les seuls à penser ainsi.

MM. Grenet et Delarue ne recommandent pas l'emploi du sérum purifié. A dose égale (c'est-à-dire unités antitoxiques doubles) il n'est pas plus actif que le sérum

ordinaire, et, en injections massives il perd une partie de ses avantages. Pour ces auteurs le sérum ancien était plus effifiace. En Octobre 1926 ayant à lutter contre une épidémie de formes sévères de diphtérie, ils injectèrent au minimum 100 c/m³ de sérum non purifié à 500 unités, en y joignant de l'extrait persurrénal. Sur cinquante-trois malades, dont dix-huit formes graves, ils enregistrèrent quatorze décès, soit une proportion de 26,4 % de mortalité sur tous les cas et plus de 75 % sur les formes malignes. Cependant trois des malades étaient entrés le premier jour de leur diphtérie et l'examen bactériologique n'avait pas montré d'association microbienne.

Cette sérothérapie leur donna un échec complet : les fausses membranes, résistaient ou même continuaient à s'étendre. Sur leur demande, MM. L. Martin et Loiseau vinrent faire une enquête à Bretonneau et leur confièrent du sérum ancien à 250 unités au centimètre cube, mais ayant un pouvoir anti-microbien plus élevé. Ils l'injectèrent aux mêmes doses et sur soixante-sept malades, dont quinze formes graves, ils n'eurent que neuf décès, soit 13,43 % de mortalité.

De plus, les fausses membranes se sont toujours rapidement détachées et chaque fois ont disparu dans les quarante-huit heures.

Devant ces résultats, ils conclurent que si, on pouvait discuter sur la mortalité, il n'était pas douteux que l'action du sérum actuel sur les fausses membranes était beaucoup moins efficace.

Il faut d'ailleurs ajouter que lors de la communication de Grenet et Delarue à la Société Médicale des Hôpitaux, le 4 Février 1927, M. L. Martin répondit que depuis, le pouvoir anti-microbien du sérum ordinaire avait été augmenté.

M. Teissier rapporte, que dans un cas de diphtérie grave, on injecta :

Le premier jour 15.000 unités de sérum désalbuminé.
Le deuxième jour 30.000 unités de sérum désalbuminé.
Le troisième jour 50.000 unités de sérum désalbuminé.

On ne constata aucune action, ni sur la fièvre, ni sur les fausses membranes. Abandonnant le sérum purifié le quatrième jour on fit alors 120 c/m³ de sérum ordinaire. La température baïssa, les fausses membranes disparurent en quelques heures et l'état général s'améliora.

Mais, si nous ne sommes pas partisans du sérum purifié dans le traitement curatif, nous le préférons lorsqu'il s'agit d'un traitement préventif, il possède pour ces cas des qualités appréciables.

Les docteurs E. Lesné et Marquezy ont tenté l'expérience suivante : Ayant injecté à des enfants 3 c/m³ de sérum purifié à titre préventif, ils n'enregistrèrent pas un cas de réaction sérique, alors qu'en employant le sérum total ils observaient des réactions sériques dans la proportion de douze à quinze pour cent.

Ces résultats paraissent donc concluants.

De même, lorsque dans une famille un cas de diphtérie apparaîtra, on aura recours à lui pour préserver l'entourage.

Il existe aussi le sérum antimicrobien, préparé par M. L. Martin ; il paraît exercer une action antitoxique à peu près équivalente à celle du sérum de l'Institut Pasteur et par suite ne paraît pas devoir remplacer celui que nous employons habituellement.

Si le sérum de Besredka, au point de vue expérimental, garde ses propriétés neutralisantes, in-vivo, son

action thérapeutique est diminuée par le fait même de sa préparation, aussi ne l'utilisons-nous pas.

Reste le sérum de l'Institut Pasteur de Bruxelles, dont nous avons parlé précédemment. Nous n'en avons pas l'expérience, mais n'avons pas été sans entendre dire que son action était plus rapide et plus sûre.

Observations

OBSERVATION I

A... Gilberte, 11 ans.

Cette enfant avec un parfait état général, ne présentait pas de douleur à la déglutition ni de dyspnée. Cependant l'examen de la gorge nous montrait d'épaisses fausses membranes recouvertes de pus verdâtre s'étendant sur les amygdales et les piliers.

Le voile du palais est libre, la luette rouge ainsi que le reste du pharynx.

Traitement. — Ici on pratiqua :

Le premier jour une injection de 100 c/m³ de sérum plus 5 c/m³ de solucamphe et une ampoule d'adrénaline.

Le deuxième jour 50 c/m³ avec 5 c/m³ solucamphre et adrénaline.

Le troisième jour 50 c/m³ et solucamphre et adrénaline.

Les fausses membranes disparaissent.

L'examen bactériologique est négatif.

Dix jours après l'enfant sort guérie.

OBSERVATION II

S... Emile, 4 ans.

Ce garçon est arrivé dans un état d'abattement manifeste, n'absorbant plus que des liquides.

A l'examen de la gorge on voit les deux amygdales recouvertes de membranes adhérentes qu'on ne peut détacher.

La luette et le voile du palais sont rouges mais sans membranes.

Traitement. — On pratique le premier jour une injection de 150 c/m³ plus 5 c/m³ de solucamphre et une ampoule d'adrénaline.

Le lendemain on fait 150 c/m³, 5 c/m³ solucamphre et un quart de milligramme d'adrénaline. Cinq jours après la malade fit une réaction sérique intense, la température dépassait 39°, l'enfant était abattu.

Les accidents disparurent rapidement. La recherche du bacille diphtérique est négative.

La semaine suivante l'enfant rétabli quitte l'hôpital.

OBSERVATION III

H... Julia, 2 ans et demi.

L'enfant se plaint de la gorge et présente une dyspnée qui ne fera qu'augmenter.

La petite malade est pâle, abattue, on hésite à pratiquer la trachéotomie. En examinant la gorge, on voit les fausses membranes qui recouvrent le voile du palais, se rejoignant presque sur les amygdales. Le passage de l'air est à peu près obstrué, la voix éteinte complètement.

Traitement. — Le 2 Janvier on injecte à l'enfant, qui avait reçu seulement 70 c/m³ de sérum, une dose de 150 c/m³ avec toujours 5 c/m³ de solucamphre et une ampoule d'adrénaline.

Le 3 Janvier 100 c/m³, solucamphre et adrénaline.

L'enfant commence à crier.

Les cinq jours suivants on injecta chaque jour 100 c/m³, solucamphre et adrénaline.

L'examen bactériologique était négatif le 25 Janvier.

L'enfant sortit guérie ayant reçu un total de 820 c/m³ de sérum.

OBSERVATION IV

V... Georgette, 2 ans.

Cette enfant est entrée dans le service avec un état général satisfaisant. L'examen de la gorge montre des fausses membranes verdâtres sur les amygdales et les piliers. Le reste de la muqueuse est rouge.

L'examen bactériologique de l'exsudat avait été positif.

Traitement. — Le 14 Novembre on fit une injection de sérum de 100 c/m³ avec 5 c/m³ de solucamphre et une ampoule d'adrénaline.

Le 15 Novembre une injection de 50 c/m³, solucamphre et adrénaline.

Le 16 Novembre une injection de 50 c/m³, solucamphre et adrénaline.

Les fausses membranes disparaissent.

Le lendemain la température est tombée à 37°, pas de signe de paralysie.

Le 26 Novembre il n'y avait plus de bacilles.

La malade guérit sans aucune complication.

OBSERVATION V

R... Lucie, 9 ans $\frac{1}{2}$.

Nous sommes ici en présence d'une enfant, sortie guérie d'une angine diphtérique, et qui nous revient dans le service avec la voix complètement éteinte, tout liquide absorbé repasse par le nez.

L'examen de la gorge nous montre un voile du palais qui tombe flasque sans aucune contraction. Les piliers sont affaissés de chaque côté du voile.

La paralysie est complète.

Traitement. — Par la méthode de Besredka on fait :

Le 30 Novembre, une injection de 100 c/m³ avec solucamphre et adrénaline.

Le 1er Décembre, 100 c/m³, solucamphre, adrénaline et 20 gouttes de noix vomique.

Le 2 Décembre, 100 c/m³, solucamphre, adrénaline et 20 gouttes de noix vomique.

Le 3 Décembre, 50 c/m³, solucamphre, adrénaline et 25 gouttes de noix vomique.

Le 4 Décembre, 50 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Le 5 Décembre, 100 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Le 6 Décembre, l'apparition d'une réaction sérique nous empêcha de faire le sérum.

Le 7 Décembre, 100 c/m³ solucamphre, adrénaline.

Le 8 Décembre, on ne fit aucune injection.

Le 9 Décembre, 100 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Maintenant le voile du palais se contracte entièrement.

Le 15 Décembre, l'examen bactériologique était négatif.

Cette malade sortit guérie après avoir reçu 700 c/m³ de sérum, plus, 350 c/m³ lors de son angine, ce qui fait un total de 1.050 c/m³ de sérum.

OBSERVATION VI

P... Edmond, 5 ans.

Ce malade, quinze jours après l'apparition d'une angine diphtérique ; présenta du nasonnement et les liquides passèrent par le nez.

L'examen de la gorge nous montre une luette nettement déviée à droite. La tête est inclinée à droite et légèrement tournée à gauche ; de plus on trouve une atrophie du trapèze droit et du sterno mastoïdien. Le malade marche en écartant les jambes et se déplace comme une personne ivre. On constate que les réflexes achilléens et rotuliens sont abolis sans atrophie musculaire.

Traitement. — Le 12 Janvier, on fit à cet enfant, qui avait reçu seulement 60 c/m³ de sérum, une injection de 150 c/m³, 5 c/m³ solucamphre, et une ampoule d'un quart de milligramme d'adrénaline.

Le 13 Janvier, 100 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Le 14 Janvier, l'enfant fit une réaction sérique intense et n'eut pas d'injection.

Les cinq jours suivants l'enfant reçut cinq injections de 100 c/m³, toujours accompagnées de solucamphre et d'adrénaline.

Ceci nous donne un total de 750 c/m³ de sérum injecté.

Il n'y avait pas de bacilles à l'arrivée.

La semaine suivante l'enfant sortait guéri.

OBSERVATION VII

G... Bérengère, 15 ans ½.

Ici nous sommes encore en présence d'une fillette qui fit une angine diphtérique bénigne.

Mais, quinze jours après, apparut du nasonnement avec passage des liquides par le nez ; de troubles oculaires ; de la paralysie des membres inférieurs, accompagnée de troubles sensitifs, de troubles réflexes et moteurs prédominants à gauche. Tout cela avec atrophie musculaire atteignant spécialement les mollets. On trouve une simple modification quantitative des réactions électriques sans aucune réaction de dégénérescence.

Absence de bacilles à l'arrivée du malade dans le service.

Traitement. — Cette enfant, qui avait reçu seulement 20 c/m³ de sérum lors de son angine, eut le 8 Janvier, 100 c/m³ de sérum, 5 c/m³ solucamphre, une ampoule d'adrénaline.

Le 9 Janvier, 100 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Le 10 Janvier, pas d'injection.

Le 11 Janvier, 100 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Le 12 Janvier, pas d'injection.

Le 13 Janvier, 100 c/m³ solucamphre, adrénaline.

Les cinq jours suivants on lui injecta encore 400 c/m³ de sérum, toujours avec 5 c/m³ de solucamphre et une ampoule d'adrénaline, ce qui nous fait un total de 820 c/m³ de sérum.

Depuis, nous avons revu l'enfant, qui était sortie de l'hôpital présentant encore des traces de paralysie. Le traitement électrique qui lui fut fait, amena une amélioration, qui n'a cessé de progresser et maintenant la guérison est complète.

OBSERVATION VIII

L... Madeleine, 9 ans.

Cette dernière observation est intéressante étant donné les traces de paralysies qui sont restées à la sortie de l'hôpital.

Cette enfant est arrivée dans le service avec des amygdales hypertrophiées au point de se toucher. Elles étaient recouvertes de fausses membranes typiques qui tapissaient aussi les piliers.

L'état général était bon.

La température était de 38°.

Traitement. — Le 10 Novembre on fit une injection de sérum de 100 c/m³, dont 40 c/m³ en intra-musculaire, avec solucamphre et adrénaline comme d'habitude.

Le 11 Novembre, 100 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Le 12 Novembre, 50 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Le 13 Novembre, 50 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Six jours après, l'enfant eut une réaction sérique, et, on observe que la voix est un peu nasonnée et que les liquides repassent par le nez.

A l'examen de la gorge, le pilier gauche du voile est affaissé, et, la luette déviée à droite fortement.

Le 21 Novembre, par la méthode de Besredka, on fait alors 50 c/m³ plus solucamphre et adrénaline.

Le 22 Novembre, 50 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Le 23 Novembre, 50 c/m³, solucamphre, adrénaline.

Il n'y a plus de régurgitation par le nez, le nasonnement diminue.

Le 28 Novembre, la voix est redevenue normale, ce jour là, l'examen bactériologique était négatif.

L'enfant sort guérie cinq jours après, ayant ainsi reçu 450 $^{m/m3}$ de sérum.

Mais, il est à noter que le sujet a gardé une légère déviation de la luette à droite et le pilier gauche un peu affaissé.

Discussion

A l'heure actuelle, il existe encore un grand nombre de patriciens qui restent hostiles au mode de traitement de la diphtérie par les doses massives de sérum.

S'appuyant sur l'expérience acquise à la suite d'une longue carrière, ayant constaté qu'ils étaient parvenus presque toujours à guérir leur diphtériques avec des doses minimes de sérum, ils trouvent que nous employons des doses infiniment trop fortes, inutiles même, et que si nous obtenons de bons résultats avec cette méthode, nous arriverions aussi bien à guérir les diphtériques en leur injectant de petites doses.

Mais au fait, qu'en savent-ils et pourquoi mettre en doute l'utilité du traitement que nous faisons suivre aux malades, traitement, rappelons-le bien, auquel nous avons été amenés progressivement devant l'inefficacité des petites doses injectées.

Rien ne prouve que les cas, traités par eux-mêmes, revêtaient la même gravité que ceux rencontrés dans les services hospitaliers.

En clientèle, le médecin est souvent appelé tout au début de l'infection, avant que les bacilles diphtériques aient eu le temps de répandre leur toxine dans l'organisme et de se fixer sur les organes, dans ces conditions

il est possible que les petites quantités de sérum injectées soient suffisantes.

Mais parfois alors, ces malades déclarés guéris, viennent se faire hospitaliser dans nos services pour des complications tardives, telles que les paralysies ; nous en avons l'exemple dans deux observations que nous avons recueillies.

Nous ne sommes pas loin de la vérité en assurant que 50 % pour le moins des diphtériques qui nous sont amenés dans le service de l'hôpital, sont dans un état alarmant si non désespéré.

Que de parents hésitent à la pensée de laisser leur enfant seul à l'hôpital, ils le gardent le plus longtemps possible chez eux, et ce n'est souvent que quelques jours après que la diphtérie est déclarée qu'ils se décident à nous l'amener.

Parfois aussi, le médecin-traitant, jugeant le cas grave et voulant dégager sa responsabilité, conseille aux parents de faire hospitaliser l'enfant d'urgence.

Combien de ceux-là, eurent la vie sauve et sortirent guéris, grâce à notre traitement intensif.

Nous ne doutons pas, que le traitement des angines diphtériques, par petites doses de sérum, trouve encore son indication, mais ignorant quelle sera l'évolution de cette angine, pour être à l'abri de toutes surprises désagréables, nous préférons appliquer les mêmes doses que s'il s'agissait d'une angine grave, c'est-à-dire les doses massives.

Mais, l'existence de diphtéries graves constatées de nos jours, nous fait poser une question délicate à laquelle il n'est pas facile de répondre.

Est-ce que, ces cas graves de diphtérie, sont dûs à une

recrudescence de la virulence du bacille diphtérique, ou bien le sérum serait-il moins actif qu'autrefois ?

Nous avons vu, qu'au cours des derniers siècles, la diphtérie existait à l'état sporadique, mais, qu'à certains moments, elle prenait une véritable forme épidémique au cours de laquelle la mortalité augmentait.

Cette constatation nous porte à croire que, très vraisemblablement, nous vivons dans une période où la diphtérie a acquis un accroissement de malignité. Probablement, cette recrudescence de malignité, est due à un état morbide qui en favorise l'aggravation. Nous savons que l'association microbienne, surtout avec le streptocoque, a toujours pour résultat d'augmenter la gravité d'une maladie, ce cas s'applique à la diphtérie de nos jours, au cours desquels on rencontre de nombreuses grippes.

Il ne faut donc pas s'étonner, si la diphtérie est plus grave, et si le sérum n'arrive pas toujours à guérir le sujet atteint, puisque même, expérimentalement, on ne peut sauver un cobaye qui a reçu un mélange de bacilles diphtériques et de streptocoques.

En faisant le rapprochement, entre la recrudescence des cas de diphtéries graves et les récentes préparations du sérum, peut-on supposer qu'il est moins actif qu'autrefois et mettre en doute l'efficacité de ce même sérum? C'est un fait constaté que l'action du sérum d'aujourd'hui, n'est pas aussi régulière que celle du sérum de jadis.

Il est intéressant de noter que c'est seulement dans ces dernières années, pour rendre plus faciles les diverses manipulations aboutissant à l'immunisation du cheval pour la préparation du sérum antidiphtérique,

qu'on se sert de l'anatoxine de Ramon, qui, on le sait, est obtenue à l'aide d'une solution de formol.

Or, le docteur A. Billard, vient de montrer que le formol inactive la neurotoxine diphtérique en se fixant sur les éléments nerveux comme le ferait « une matière tinctoriale ». C'est en s'appuyant sur cette démonstration, qu'on peut se demander si le procédé au formol n'agit pas sur le développement de l'antitoxine chez le cheval, pour atténuer l'efficacité du sérum.

C'est là une hypothèse qui a sa valeur mais dont il est difficile de contrôler la justesse, tout au moins dans l'état actuel de nos connaissances.

Enfin est-il vrai que les résultats étaient meilleurs au début de la sérothérapie que maintenant ?

En n'oubliant pas que depuis trois ans la diphtérie est entrée à nouveau dans une période de malignité, jetons un coup d'œil sur les statistiques de la ville de Paris :

En 1895 on enregistra 420 décès.

En 1901-1902, sur 5.605 diphtériques, 720 décès.

En 1922, 134 décès pour 1.454 cas, soit 9 %.

En 1927, 247 décès.

En 1928, 275 décès.

La dernière statistique établie par M. L. Martin à l'Hôpital Pasteur, de 1900 à 1928, lui a donné les résultats suivants :

La diphtérie à l'hôpital Pasteur de 1900 à 1928

	0 A 2 ANS			2 A 14 ANS			14 ANS ET PLUS			TOTAL des cas	TOTAL des décès	Pourcentage général
	Entrées	Décès	%	Entrées	Décès	%	Entrées	Décès	%			
1900	»	»	»	2	»	»	1	»	»	3	»	»
1901	21	6	28.57	29	5	17.24	27	2	7.40	77	13	16.88
1902	63	21	33.33	128	9	7.03	61	1	1.63	252	31	12.30
1903	56	7	12.50	84	2	2.38	62	3	4.83	202	12	5.94
1904	40	8	20.00	28	3	10.71	29	1	3.44	97	12	12.37
1905	31	4	12.90	40	2	5.00	22	2	9.09	93	8	8.60
1906	20	2	10.00	38	2	5.26	23	1	4.34	81	5	6.17
1907	12	»	»	18	1	5.55	12	»	»	42	1	2.38
1908	7	1	14.28	22	1	4.64	19	1	5.26	48	3	6.25
1909	4	2	50.00	23	»	»	18	2	11.11	45	4	8.88
1910	6	2	33.33	34	2	5.88	17	1	5.88	57	5	8.77
1911	7	1	14.28	46	1	0.21	33	1	3.03	86	3	3.48
1912	14	3	21.42	33	3	9.09	20	»	»	67	6	8.95
1913	8	3	37.50	34	2	5.88	19	1	5.26	61	6	9.83
1914	6	»	»	36	3	8.33	22	1	4.54	64	4	6.25
1915	1	»	»	15	2	13.33	42	7	16.66	58	9	15.51
1916	5	1	20.00	24	2	8.33	42	1	2.38	71	4	5.64
1917	7	2	28.57	62	1	1.61	52	»	»	121	3	2.47
1918	2	1	50.00	41	1	2.63	44	2	4.54	87	4	4.59
1919	4	1	25.00	35	4	11.42	44	2	4.54	83	7	8.43
1920	6	»	»	50	4	8.00	29	»	»	85	4	4.70
1921	2	1	50.00	47	1	2.12	38	5	»	87	2	2.29
1922	3	1	33.33	35	2	5.71	41	3	7.31	79	6	7.59
1923	5	1	20.00	33	1	3.03	23	1	4.34	61	3	4.91
1924	1	1	»	26	»	»	26	»	»	53	1	1.88
1925	5	1	20.00	36	3	8.33	38	2	5.26	79	6	7.59
1926	9	3	»	64	2	3.12	40	2	5.00	113	4	3.53
1927	3	»	»	36	3	3.33	45	»	»	84	3	3.57
1928	4	2	»	39	4	10.25	44	»	»	87	6	6.89
	352	72	20.45	1.125	66	5.85	933	37	3.96	2.423	175	7.23

Cette statistique montre que le coefficient de mortalité de 1928 est plutôt inférieur à ceux de 1922 et 1925.

Comme en 1922, la diphtérie existait à l'état sporadique et que, par contre en 1928 elle se présentait sous la forme d'une véritable épidémie, si le sérum ne valait

rien on aurait eu à enregistrer une mortalité qui aurait dépassé de beaucoup les chiffres enregistrés, mais, on peut supposer que si on avait encore l'ancien sérum, on aurait peut-être obtenu des résultats meilleurs encore.

En mettant à part toute question de doctrine il est un fait indiscutable : dans ce même service de l'Hôpital Saint-Sauveur, on guerissait autrefois avec des doses relativement faibles. Aujourd'hui nous devons recourir à des doses formidables.

Le sérum préparé à l'Institut Pasteur a une haute valeur antitoxique, c'est certain, il est théoriquement plus actif que l'ancien sérum, nous l'admettons. Mais la préparation actuelle ne nous semble pas un progrès réel.

L'ancien sérum, préparé par l'injection du mélange toxine — Liqueur de Gram ou toxine — antitoxine était obtenu en partant de *vieilles cultures*, gardées longtemps à l'étude, dans lesquelles la lyse de nombreux bacilles avait pu s'opérer spontanément. Le liquide injecté était donc très riche en *endotoxine*, et le sérum obtenu anti-endotoxique, donc assez fortement antimicrobien.

Que le sérum soit fortement antitoxique nous n'y voyons que des avantages, mais l'expérience prouve qu'il doit également être antimicrobien. Ce n'est pas incompatible.

Le sérum de l'Institut Pasteur de Bruxelles dont nous avons déjà parlé est antimicrobien et cela ne l'empêche pas d'avoir un pouvoir antitoxique élevé, allant de 500 à 700 unités.

Conclusions

Il est de toute nécessité de faire précocement le diagnostic clinique de la diphtérie et de ne pas attendre le résultat du laboratoire. Attendre 24 heures c'est diminuer d'autant les chances de guérison.

Les doses anciennes de sérum sont insuffisantes.

Les doses massives, qui ne seront pas inférieures le premier jour à 100 $^{c}/_{m^3}$, améliorent le pronostic de la diphtérie, elles préviennent l'intoxication diphtérique et les paralysies. Leurs inconvénients sont faibles, elles sont aussi bien supportées que les faibles doses et ne donnent pas plus d'accidents.

Le sérum purifié présente peu d'intérêt au point de vue curatif, c'est le sérum ordinaire qu'il faut employer dans le traitement de la diphtérie.

Enfin nous émettons les vœux suivants :

Ne pourrait-on livrer le sérum en ampoules de plus grande capacité, par exemple cinquante centimètres cubes ? On éviterait ainsi la perte de temps que nécessite l'ouverture de nombreuses ampoules et l'appréhension du malade et de son entourage.

Dans la préparation de ce sérum, les laboratoires ne pourraient-ils, comme le veut en particulier M. L. Martin, continuer à s'inspirer des résultats cliniques, plutôt que des chiffres théoriques de teneur en antitoxine ou autres propriétés ?

—

Vu : Bon a imprimer :
Le Président du Jury de Thèse,
Jean MINET.

Vu : *Le Doyen*,
Ch. DUBOIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
CHATELET.

Table des Matières

	PAGES
Introduction	13
La Diphtérie est-elle plus grave que jadis ?	15
Les Sérums	19
Traitement	25
Inconvénients des doses massives	33
Choix du sérum	37
Observations	43
Discussion	53
Conclusions	59